

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

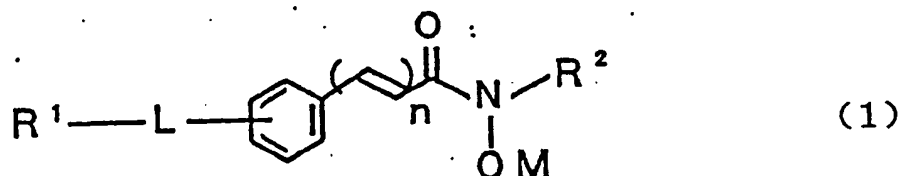


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

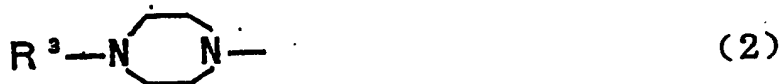
(51) 国際特許分類 6 C07C 259/10, 259/06, C07D 213/42, 295/155, 307/52, A61K 31/185, 31/34, 31/44, 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/13264 (43) 国際公開日 1995年5月18日 (18.05.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01870 (22) 国際出願日 1994年11月4日 (04. 11. 94) (30) 優先権データ 特願平5/278168 1993年11月8日 (08. 11. 93) JP 特願平6/22475 1994年2月21日 (21. 02. 94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について). テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒151 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 Tokyo. (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 磯崎正史 (ISOZAKI, Masashi) [JP/JP] 柏川時明 (KASUKAWA, Hiroaki) [JP/JP] 中澤圭一 (NAKAZAWA, Keiichi) [JP/JP] 伯耆恵子 (HOUKI, Keiko) [JP/JP] 〒259-01 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa. (JP) (81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書		
(54) Title : HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE AND MEDICINAL PREPARATION CONTAINING THE SAME (54) 発明の名称 ヒドロキサム酸誘導体およびそれを含有する医薬製剤 <div style="text-align: center;"> $R^1 - L - \text{C}_6\text{H}_5 - (CH_2)_n - C(=O) - N(R^2) - O - M$ </div> <div style="text-align: center;"> $R^3 - N - \text{C}_5\text{H}_8 - N - M$ </div> (57) Abstract <p>A hydroxamic acid derivative represented by general formula (1) and a medicinal preparation containing the same, having the effect of suppressing smooth muscle fiber growth and being usable as a vascular wall thickening preventive, a post-PTCA restenosis preventive, and even an antiarterosclerotic agent. In said formula, R¹ represents phenyl, aryloxyphenyl or a group represented by general formula (2) (wherein R³ represents aryl or arylalkyl of which the alkyl group has 1 to 4 carbon atoms); L represents C₁-C₈ alkylene, C₂-C₈ alkenylene, -(CH₂)_m-O- (wherein m is an integer of 0 to 4), or -CO-; n represents an integer of 0 or 1; R² represents hydrogen, C₁-C₄ alkyl, or arylalkyl of which the alkyl group has 1 to 4 carbon atoms; and M represents hydrogen, alkoyl, alkoxycarbonyl or a medically acceptable cation.</p>		

(57) 要約

本発明は、平滑筋細胞増殖抑制作用を有し、血管壁肥厚防止薬、PTCA術後の再狭窄防止薬ひいては動脈硬化の治療薬などとして使用できる下記の式1に示されるヒドロキサム酸誘導体およびそれを含有する医薬製剤に関する。



(式1中、R¹は、フェニル基またはアリールオキシフェニル基、または、下記一般式(2)を示し、Lは、炭素数が1~8のアルキレン、炭素数が2~8のアルケニレン、-(CH₂)_m-O- (mは、0または1~4の整数)、-CO-を示し、nは0または1の整数を示し、R²は、水素、炭素数が1~4のアルキル基、アルキル部分の炭素数が1~4のアリールアルキル基を示し、Mは、水素、アルコイル基、アルコキシカルボニル基、医薬上許容されるカチオンを示す。)



(式2中、R³は、アリール、アルキル部分の炭素数が1~4のアリールアルキル基を示す。)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

- 1 -

明細書

「発明の名称」

ヒドロキサム酸誘導体およびそれを含有する医薬製剤

「技術分野」

- 5 本発明は、平滑筋細胞増殖抑制作用を有し、血管壁肥厚防止薬として有効なヒドロキサム酸誘導体、およびそれを含有する医薬製剤に関するものである。

「背景技術」

- 10 狭心症、心筋梗塞等における病態の発症は、それに先行して生ずる冠動脈硬化症が大きな原因であることが知られている。動脈硬化によって生じる内腔の狭小化や血管の弾性消失が、心筋組織への栄養および酸素不足をもたらし、上記病態を誘導する。血管内腔の狭小化は、泡沫化マクロファージやコレステロールの内
- 壁への蓄積に加え、血管中膜平滑筋細胞の内膜への遊走、内膜での増殖によって生じる細胞繊維性内膜肥厚がその大きな原因であると言われている。

- 15 狭心症、心筋梗塞の治療手段としては、抗血栓薬や血管拡張薬等が症状改善を主たる目的として使用されているが、動脈硬化によって招来される血管内腔の狭小化や弾性の消失を根本的に治療するまでには、至っていない。前記病態の治療が可能な医薬品は現在のところ知られていない。そのため、血管の狭小化をもたらしている内膜肥厚を防止あるいは治療することの可能な医薬品が切望されている。

- 20 近年、狭小化した血管を外科的に治療する方法として、経皮的冠動脈拡張術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty:PTCA) が普及しつつある。PTCA術は大腿動脈などからバルーンカテーテルを遠隔的に挿入してゆき、狭窄部でバルーンを膨らませ、物理的に血管を拡張させるものである。しかし、この治療法の最大の問題点は、施行後3～6ヶ月で、施行例の30～50%に再び狭窄
- 25 窄が起きることである (Spencer B. King III; Am. J. Cardiol, 1987, 60(3), 1B)。

- 2 -

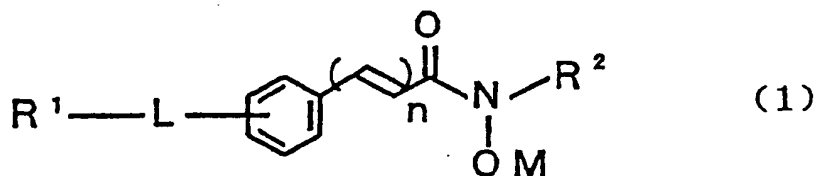
この再狭窄は、コレステロールの沈着は観察されず、むしろそのほとんどを平滑筋細胞やこの細胞が産生する細胞間マトリックスによって構成された、いわゆる細胞繊維性内膜肥厚である。従って、PTCA術後の再狭窄防止、ひいては動脈硬化の治療法としては、血管内腔で生じる平滑筋細胞の遊走、増殖を抑制することが有効である。現在のところ、そのような従来技術としてはカテコール誘導体（特許公報特開平4-154720号）が報告されているが、平滑筋細胞の増殖をより強く抑制する活性物質の出現が強く望まれている。

「発明の開示」

従って本発明は、PTCA術後の再狭窄防止薬、自家血管及び人工血管移植後の再狭窄防止薬ひいては動脈硬化の治療薬および予防薬として有用である化合物およびこれを有効成分とする血管壁肥厚防止薬を提供することを目的とする。

本発明者らは、新規のヒドロキサム酸誘導体に関し、それらの薬理活性を鋭意検討した結果、驚くべくことに本発明のヒドロキサム酸化合物が、PDGFや血清によって惹起される培養平滑筋細胞の増殖抑制作用を特異的に抑制することを見出し、本発明を完成させた。前記本発明とは以下の通りである。

① 下記一般式（1）で示されるヒドロキサム酸誘導体。

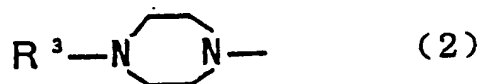


20

（式1中、 R^1 は、フェニル基またはアリールオキシフェニル基、または、下記一般式（2）を示し、 L は、炭素数が1～8のアルキレン、炭素数が2～8のアルケニレン、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ （ m は、0または1～4の整数）、 $-\text{CO}-$ を示し、 n は0または1の整数を示し、 R^2 は、水素、炭素数が1～4のアルキル基、アルキル部分の炭素数が1～4のアリールアルキル基を示し、 M は、水素、

25

アルコイル基、アルコキシカルボニル基、医薬上許容されるカチオンを示す。)



- 5 (式2中、 R^3 は、アリール、アルキル部分の炭素数が1~4のアリールアルキル基を示す。)

② 上記①記載のヒドロキサム酸誘導体を含有してなる医薬製剤。

③ 上記①記載のヒドロキサム酸誘導体を含有してなる血管壁肥厚防止薬。

- 10 本明細書において「アルキレン」とは、直鎖状または分岐状のアルカンより誘導される二価の基、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、などを意味する。

- 15 本明細書において「アルケニレン」とは、直鎖状または分岐状のアルケンより誘導される二価の基、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2-$ 、などを意味する。

- 20 本明細書において「アルキル」とは、炭素数1~4個の直鎖状または分岐鎖基を意味し、これにはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書において「アルコキシ」とは、 $-\text{OR}^4$ (R^4 はアルキル基)を意味し、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

- 25 本明細書において「アルコイル」とは、 $-\text{COR}^4$ (R^4 はアルキル基)を意味

し、これには、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書において「アルコキシカルボニル」とは、 $-COR^5$ (R^5 はアルコキシ基)を意味し、これには、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書において「アリアル」とは、置換または非置換の炭素環式または複素環式芳香族基（置換基は、ハロゲノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、およびハロゲン置換アルキル基から選ばれる）を意味し、これにはフェニル基、1-または2-ナフチル基、2-、3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書において「アリアルオキシ」とは、 $-OR^6$ (R^6 はアリアル基)を意味し、これにはフェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書において「アリアルアルキル」とは、アルキル基にアリアル基が結合したものを意味し、これにはフェニルメチル基（ベンジル基）、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルエチル基、2-ピリジルメチル基、ベンズヒドリル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書において「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子に由来する基を意味する。

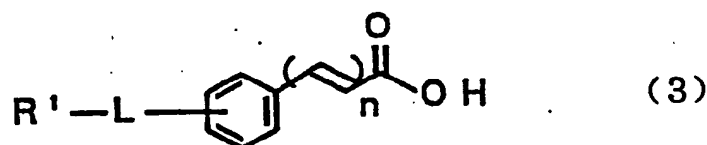
本明細書において「ハロゲン置換アルキル」とは、1またはそれ以上のハロゲンで置換された上記アルキル基を意味し、これにはクロロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基などが含まれるが、これらに限定され

るものではない。

本発明において「医薬上許容されるカチオン」とは、非毒性カチオンを意味し、これには、ナトリウム、カリウム、マグネシウムなどのアルカリおよびアルカリ土類金属に基づくカチオンが含まれるがこれらに限定されるものではない。

- 5 本発明の化合物は、いずれも文献未載の新規化合物であり、例えば一般式(1)で表される化合物は下記一般式(3)で表されるカルボン酸誘導体に、カルボン酸活性化剤を反応させてカルボキシル基における反応性誘導体に導びき、ついで、下記一般式(4)で表されるヒドロキシアミン誘導体と反応させることによって製造することができる。

10



(式3中の R^1 、 L 、 n は前記一般式(1)と同じ意味をもつ。)

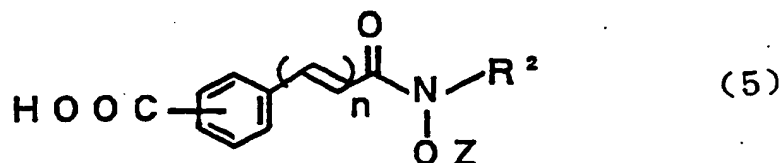
15



(式4中の R^2 は前記一般式(1)と同じ意味をもつ、 Z は水素原子、またはベンジル基等の適当な保護基を示す。)

- さらに、例えば一般式(1)で L が $-\text{CO}-$ で表される化合物は下記一般式(5)で表されるカルボン酸誘導体に、カルボン酸活性化剤を反応させてカルボキシル基における反応性誘導体に導びき、ついで、下記一般式(6)で表されるピペラジン誘導体と反応させることによって製造することができる。

25



(式5中の R^2 、 n は前記一般式(1)と同じ意味を有する、 Z は水素原子またはベンジル基等の適当な保護基を示す。)



5

(式6中の R^3 は前記一般式(1)と同じ意味を有する。)

カルボン酸誘導体(3)および(5)とカルボン酸活性化剤との反応において、カルボン酸活性化剤としては、例えば塩化チオニル、五塩化リン、クロロギ酸エステル(クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル)、塩化オキサリル、カルボジイミド類(例、 N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC))などがあ
10 げられるが、カルボジイミド類と N -ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはヒドロキシコハク酸イミドを併用してもよい。この反応は通常、例えば塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン(THF)、ジ
15 オキサン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテルなどのエーテル類、 N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミドまたはこれらの混合溶媒などの存在下に行われる。反応温度は通常 $-10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

この反応において、カルボン酸活性化剤として、塩化チオニル、塩化オキサリ
20 ルまたは五塩化リンを用いた場合は反応性誘導体として酸ハロゲン化物が得られ、カルボン酸活性化剤としてクロロギ酸エステルを用いた場合には反応性誘導体として混合酸無水物が得られ、またカルボン酸活性化剤としてカルボジイミド類を用いた場合には反応性誘導体として活性エステルが得られる。

カルボン酸誘導体(3)のカルボキシル基における反応性誘導体とヒドロキシ
25 アミン誘導体(4)との反応、およびカルボン酸誘導体(5)のカルボキシル基

-7-

における反応性誘導体とピペラジン誘導体（６）との反応は該反応誘導体が酸ハロゲン化物である場合は例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトンなどの溶媒中、脱酸剤（ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）の存在下に無水または含水条件下に行なわれる。反応温度は $-50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。該反応性誘導体が活性エステルまたは混合酸無水物である場合はカルボン酸誘導体（３）および（５）のカルボン酸活性化剤との反応で用いた溶媒と同様な溶媒中で行なうことができる。この場合の反応温度は通常 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で反応時間は通常１～５時間である。

10 このように製造されるヒドロキサム酸誘導体（１）は、自体公知の分離、精製手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶）などにより単離採取することができる。

本発明のヒドロキサム酸誘導体は、血管壁肥厚防止薬として経口的にも非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、皮下）にも投与することができる。本発明の有効成分化合物の投与量は、患者の年齢、体重、症状によって異なるが、通常、1日
15 当たり約 $0.1\sim 1000\text{mg/Kg}$ 、好ましくは $1\sim 100\text{mg/Kg}$ を１～３回に分けて投与する。

本発明の化合物は有効成分もしくは有効成分の１つとして単独または製剤担体と共に公知の製剤技術によって錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、
20 水剤、懸濁剤、注射剤、点眼剤、もしくは座剤等の投与に適した任意の製剤形態をとることができる。具体的な製剤担体としては、でんぶん類、ショ糖、乳糖、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸、および合成ケイ酸アルミニウム等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、
25 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチンおよびポリビニルピロリ

- 8 -

ドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび架橋ポリビニルピロリドン等の崩解剤、ステアリン酸マグネシウムおよびタルク等の滑沢剤、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸
5 およびメタアクリル酸メチルコーポリマー等の被覆剤、ポリエチレングリコール等の溶解補助剤、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびグリセリルモノステアレート等の乳化剤、EDTAなどのキレート剤、緩衝剤、保湿剤、防腐剤、カカオ脂およびウイテブゾールW3
10 5等の基剤を挙げることが出来る。

「発明を実施するための最良の形態」

次に実施例、参考例、試験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例、参考例、試験例に限定されるべきものではない。

(実施例1)

15 (a) N-ベンジルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸(1.94 g, 5.6 mmol)に、塩化チオニル(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。この混合溶液を減圧下濃縮し、4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸塩化物を得た。次いで、O-ベンジル-N-(1-フェニルエチル)ヒドロキシ
20 シアミン(1.27 g, 5.6 mmol)の塩化メチレン(20 ml)溶液にトリエチルアミン(0.78 ml, 5.6 mmol)を加え、氷冷下で先に得た酸塩化物の塩化メチレン(8 ml)溶液を滴下し、室温で一時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層は、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄
25 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカ

-9-

ゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出画分より白色固体の目的化合物 (1.5 g, 48.2%) を得た。

Mp : 133.0–134.5℃

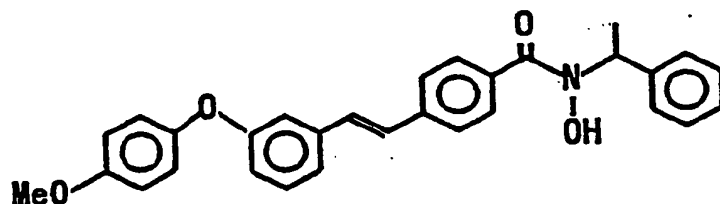
$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、
 5 3.79 (3H, s)、4.12 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、4.52 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、5.79 (1H, q, $J=7.0$)、6.7–7.8 (24H, m)

(b) N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

N-ベンジルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシ
 10 シフェノキシ)スチリル)ベンズアミド (1.5 g, 2.7mmol) の、塩化メチレン (14ml) 溶液に、氷冷下で、1.0M三塩化ホウ素塩化メチレン溶液 (3.24ml, 3.24mmol) を滴下し、室温にて攪拌した。反応液にメタノールを加えた後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣に塩化メチレンを加え、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留
 15 去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、0.5%メタノール-塩化メチレン溶出画分より下記式 (7) にその構造を示し、下記の性質を示す白色固体の目的化合物 (0.83 g, 66.1%) を得た。

Mp : 161–163℃

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、3.
 20 81 (3H, s)、5.3 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、6.7–7.6 (19H, m)
 MS (FAB) : 466 ($M+1$)



(7)

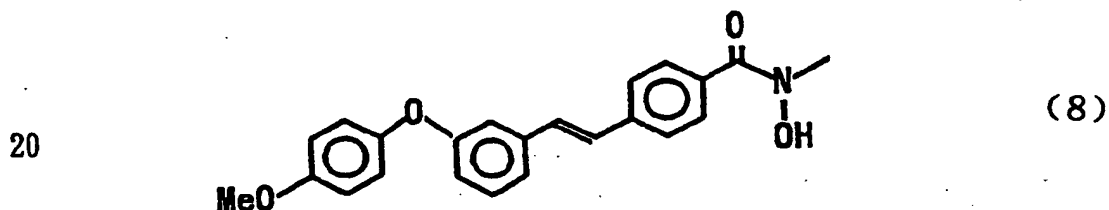
(実施例2)

N-ヒドロキシ-N-メチル-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸 (0.69 g, 2.0 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.16 ml, 2.0 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷下で塩化オキサリル (0.38 ml, 4.4 mmol) を滴下して酸塩化物に変換後、この溶液を N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩 (0.34 g, 4 mmol) と トリエチルアミン (1.12 ml, 8 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) - 水 (2 ml) 溶液に氷冷下滴下し、室温で攪拌した。反応液を減圧留去後、酢酸エチル溶液とし、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出画分より下記式 (8) にその構造を示し、下記の性質を示す白色固体 (再結晶: 酢酸エチル-ヘキサン) の目的の化合物 (0.27 g, 50.6%) を得た。

Mp : 159-161°C

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.3 (3H, s)、3.8 (3H, s)、6.7-7.8 (14H, m)、9.9 (1H, s)



(実施例3)

N-ヒドロキシ-N-イソプロピル-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

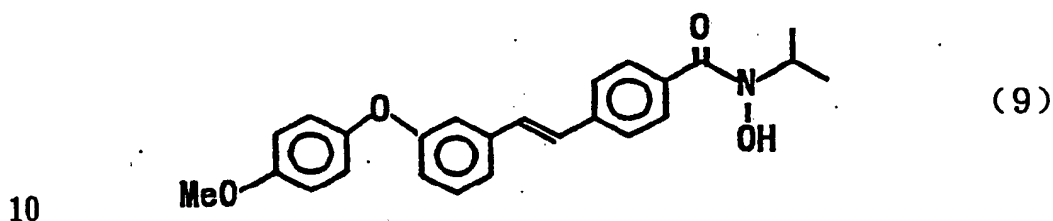
25 N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩に代えて N-イソプロピルヒドロキシアミ

-11-

ン塩酸塩を用いる以外は実施例2の方法に準じて、下記式(9)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp : 156-157°C

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.72\text{Hz}$)、3.84 (3H, s)、4.3-4.8 (1H, m)、6.8-7.7 (14H, m)



(実施例4)

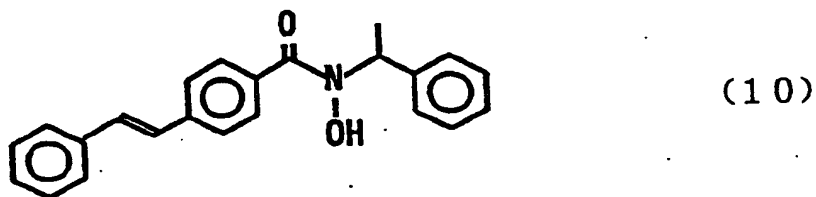
N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-スチリルベンズアミドの

合成

15 4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸に代えて4-スチリル安息香酸を用いる以外は実施例1の方法に準じて、下記式(10)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp : 172-174°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (3H, d, $J = 6.90\text{Hz}$)、5.30 (1H, q, $J = 6.90\text{Hz}$)、7.10-7.62 (16H, m)



25

(実施例5)

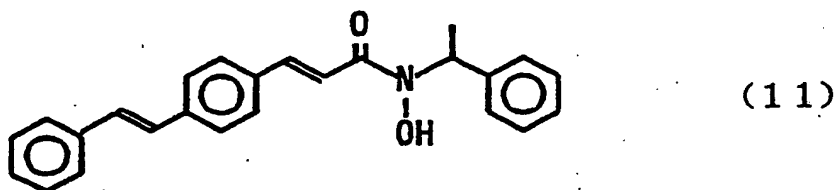
N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-スチリルシンナムアミド
 の合成

4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸に代えて4-スチ
 リルけい皮酸を用いる以外は実施例1の方法に準じて、下記式(11)にその構
 造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp: 196-198°C

¹H-NMR (60MHz, CDCl₃) δ: 1.72 (3H, d, J=6.9Hz)、
 5.65 (1H, m)、6.58-8.03 (18H, m)

10



(実施例6)

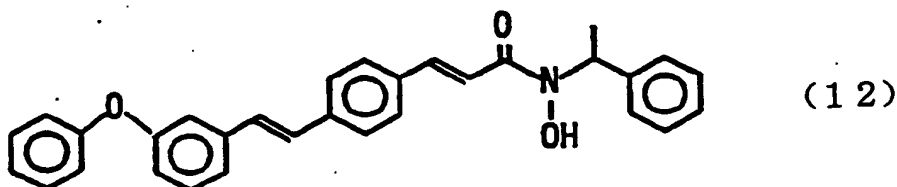
15 N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-フェノキシスチリ
ル)シンナムアミドの合成

4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸に代えて4-(3-
 フェノキシスチリル)けい皮酸を用いる以外は実施例1の方法に準じて、下記
 式(12)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

20 Mp: 165-167°C

¹H-NMR (60MHz, CDCl₃) δ: 1.68 (3H, d, J=6.7Hz)、
 5.65 (1H, m)、6.61-8.08 (23H, m)

25

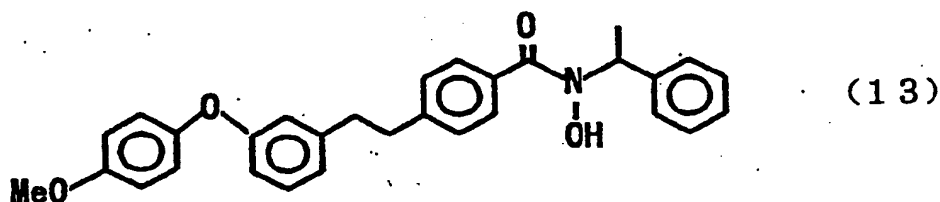


(実施例 7)

N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(2-(3-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)エチル)ベンズアミドの合成

4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸に代えて4-(2-(3-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)エチル)安息香酸を用いる以外は実施例1の方法に準じて、下記式(13)にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.67 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、
2.90 (3H, b s)、3.77 (3H, s)、5.12 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$)、
6.40-7.68 (17H, m)



15 (実施例 8)

N-ヒドロキシ-N-(1-(2-フリル)エチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

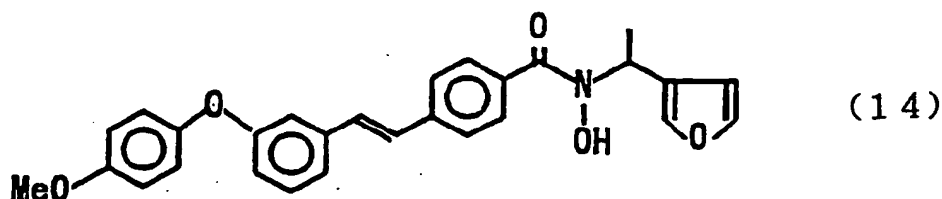
N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩に代えてN-(1-(2-フリル)エチル)ヒドロキシアミン塩酸塩を用いる以外は実施例2の方法に準じて、下記式(14)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp: 151-153°C

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.61 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、
3.81 (3H, s)、5.22 (1H, m)、6.37 (1H, m)、6.78-7.55 (17H, m)

25 MS (FAB): 456 (M+1)

-14-

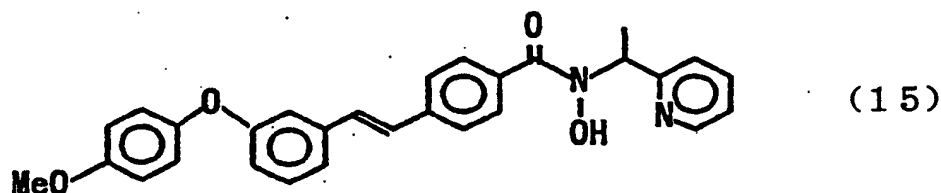


(実施例 9)

5 N-ヒドロキシ-N-(1-(2-ピリジル)エチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩に代えてN-(1-(2-ピリジル)エチル)ヒドロキシアミン塩酸塩を用いる以外は実施例2の方法に準じて、下記式(15)にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的化合物を製造した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (3H, $J=7.8\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 5.93 (1H, m), 6.75-8.42 (18H, m)



15

(実施例 10)

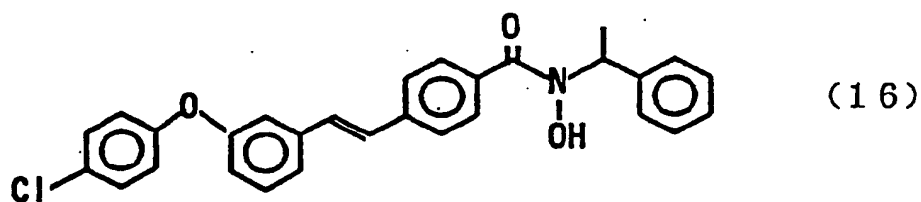
N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-クロロフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

20 4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)安息香酸に代えて4-(3-(4-クロロフェノキシ)スチリル)安息香酸を用いる以外は実施例1の方法に準じて、下記式(16)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp: 168-169°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.7 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 5.27 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.9-7.6 (19H, m)

-15-



(実施例 11)

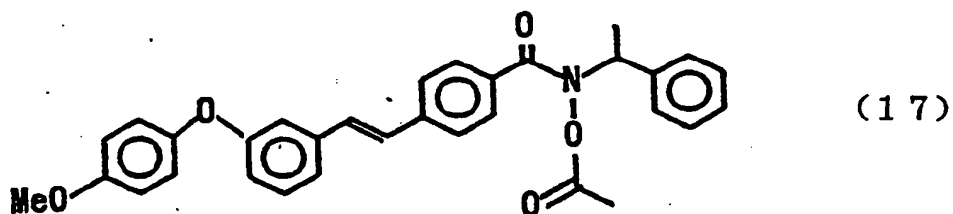
5 N-アセトキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミド (698mg, 1.5mmol) とトリエチルアミン (183mg, 1.8mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、氷冷下、塩化アセチル (130mg, 1.65mmol) を滴下し、室温にて攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出画分より下記式 (17) にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的化合物 (460mg, 60%) を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.6 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.9 (3H, s), 3.8 (3H, s), 5.7 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.5-7.7 (19H, m)

20

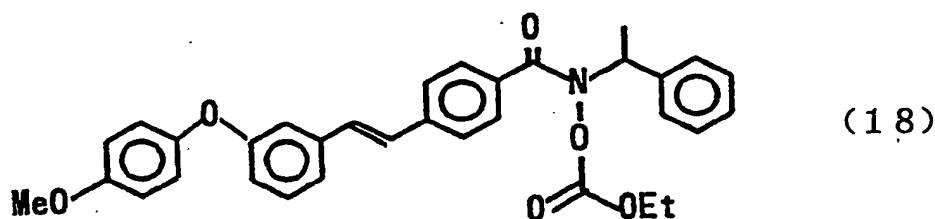


(実施例 12)

25 N-エトキシカルボニルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

塩化アセチルに代えてクロロギ酸エチルを用いる以外は実施例 11 の方法に準じて、下記式 (18) にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3) δ : 1.1 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.7 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.8 (3H, s), 4.1 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.7 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.6–7.8 (19H, m)



(実施例 13)

(a) N-(N-tert-ブトキシカルボニル)-グリシルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミドの合成

N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミド (1.14 g, 2.45 mmol) と N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (515 mg, 2.94 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (563 mg, 2.94 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (359 mg, 2.94 mmol) を加え、室温にて攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出画分より N-(N-tert-ブトキシカルボニル)-グリシルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミド (1.52 g, 100%)

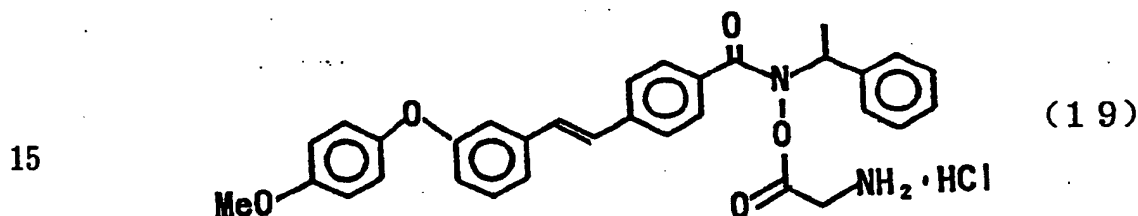
を得た。

(b) N-グリシロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズアミド塩酸塩の合成

N-((N-tert-ブトキシカルボニル)-グリシロキシ)-N-(1-
 5 フェニルエチル)-4-(3-(4-メトキシフェノキシ)スチリル)ベンズア
 ミド (1.0 g, 1.6 mmol) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に、氷冷下、塩酸ガス
 を吹き込み、室温にて攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、下記式 (19)
 にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物 (460 mg, 51%) を得た。

Mp: 153-155°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.6 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$),
 3.8 (3H, s), 3.9-4.2 (2H, m), 5.5 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$),
 6.7-8.0 (19H, m)



(実施例 14)

N-ヒドロキシ-N-メチル-4-(4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニルメチル)シンナムアミドの合成

20 4-((4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)けい皮酸
 (1.22 g, 2.73 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.21 ml, 12.
 73 mmol) の塩化メチレン (14 ml) 溶液に氷冷下で塩化オキサリル (0.52
 1 ml, 16.0 mmol) を滴下し、2時間攪拌し、この溶液を、N-メチルヒドロ
 キシアミン塩酸塩 (0.46 g, 5.46 mmol) とトリエチルアミン (2.28 ml,
 25 16.38 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) - 水 (3 ml) 溶液に滴下し、

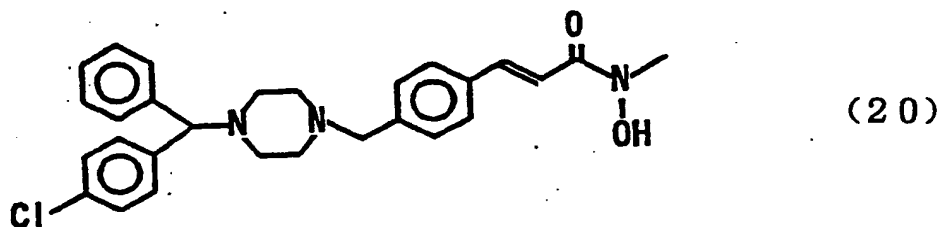
-18-

- 室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィに付し、塩化メチレン溶出画分より下記式(20)にその構造を示し、下記の性質を示す白色固体の目的化合物(0.81g, 62.3%)を得た。

Mp : 104-106°C

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, DMSO- d_6) δ : 2.37 (8H, bs), 3.25 (3H, s), 3.49 (2H, s), 4.31 (1H, s), 7.0-7.7 (15H, m), 10.0 (1H, s)

10



15 (実施例15)

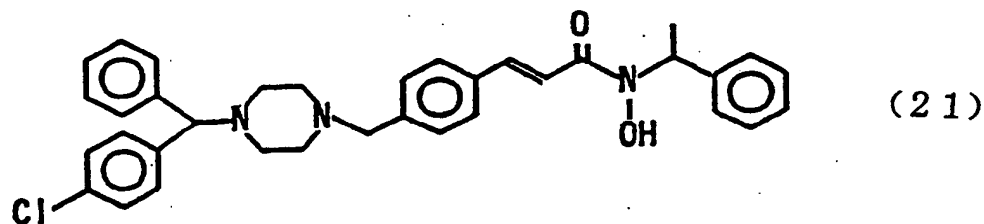
N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)シンナムアミドの合成

- N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩に代えてN-(1-フェニルエチル)ヒドロキシアミン塩酸塩を用いる以外は実施例14の方法に準じて下記式(21)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp : 175-177°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.51 (3H, d, J=6.80Hz), 2.10-2.70 (8H, m), 3.48 (2H, s), 4.31 (1H, s), 5.74 (1H, q, J=6.80Hz), 7.00-7.70 (20H, m), 9.81 (1H, bs)

25



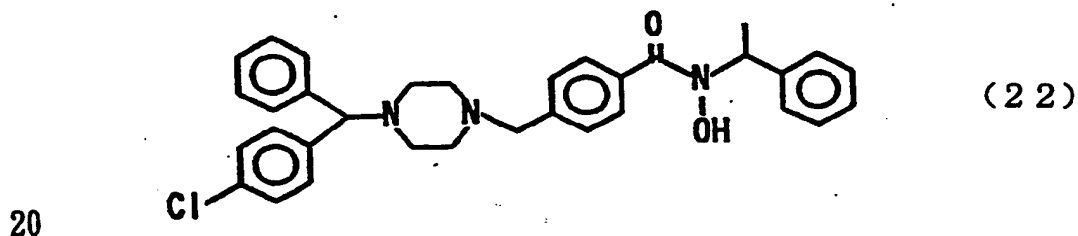
5 (実施例16)

N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-((4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)ベンズアミドの合成

4-((4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)けい皮酸
に代えて4-((4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)安
息香酸を、N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩に代えてN-(1-フェニルエチ
10 ル)ヒドロキシアミン塩酸塩を用いる以外は実施例14の方法に準じて下記式(2
2)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

Mp : 157-158°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.62 (3H, d, J=7.02Hz)
15 , 2.34-2.57 (8H, m), 3.52 (2H, s), 4.22 (1H, s),
5.64 (1H, bs), 7.14-7.40 (18H, m), 9.29 (1H, bs)



20

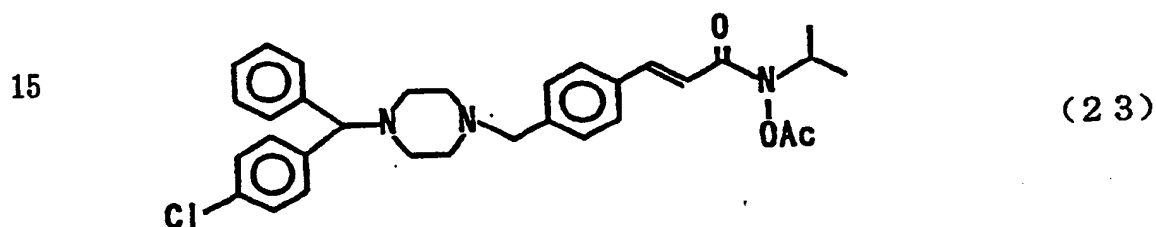
(実施例17)

N-アセトキシ-N-イソプロピル-4-((4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)シンナムアミドの合成

N-メチルヒドロキシアミン塩酸塩に代えてN-イソプロピルヒドロキシアミ
25 ン塩酸塩を用いる以外は実施例14の方法に準じて製造したN-アセトキシ-N

ーイソプロピル-4-((4-(4-クロロベンズヒドリル) ピペラジニル) メチル) シンナムアミド (475 g, 0.942) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に攪拌下、氷冷下においてトリエチルアミン (0.158 ml, 1.13 mmol)、塩化アセチル (0.737 ml, 1.04 mmol) を加え1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルム溶出面分より下記式(23)にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的の化合物 (0.81 g, 62.3%) を得た。

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (6H, d, J=6.60 Hz), 1.90-2.98 (8H, m), 2.24 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.18 (1H, s), 4.45-5.18 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.85-7.75 (13H, m), 7.72 (1H, d, 15.7 Hz)



(実施例18)

20 N-ヒドロキシ-N-メチル-4-((4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル) メチル) シンナムアミドの合成

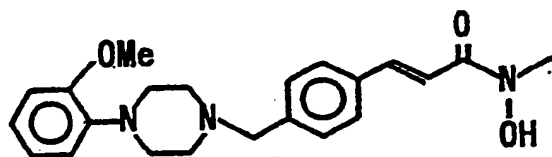
4-((4-(4-クロロベンズヒドリル) ピペラジニル) メチル) けい皮酸に代えて4-((4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル) メチル) けい皮酸を用いる以外は実施例14の方法に準じて下記式(24)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

25 Mp: 154-155°C

-21-

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.4–2.7 (8H, m), 3.2 (3H, s), 3.5 (2H, s), 3.75 (3H, s), 6.8–7.7 (10H, m), 9.9 (1H, s)

5



(24)

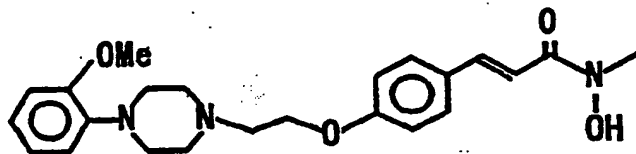
(実施例19)

10 N-ヒドロキシ-N-メチル-4-((4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エトキシ)シンナムアミドの合成

4-((4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジニル)メチル)けい皮酸に代えて4-(2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エトキシ)けい皮酸を用いる以外は実施例14の方法に準じて下記式(25)にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的化合物を製造した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ : 2.7–3.3 (10H, m), 3.37 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.7–7.7 (10H, m)

20



(25)

(実施例20)

N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-((4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)カルボニル)シンナムアミドの合成

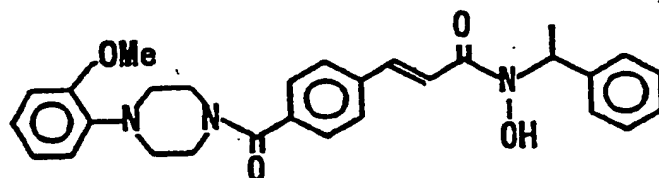
25 (a) N-ベンジルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-カルボキシ

-22-

シンナムアミド (0.8 g、2 mmol) と 1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン (0.41 g、2.1 mmol) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.38 g、2 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を、
 室温にて攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し飽和塩化アンモニウム水溶液
 5 および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出画分より N-ベンジルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル) カルボニル) シンナムアミド (0.66 g、57%) を得た。

10 (b) 前述の N-ベンジルオキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル) カルボニル) シンナムアミドを (0.66 g、1.1 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下で 1.0 M 三塩化ホウ素塩化メチレン溶液 (3 ml、3 mmol) を滴下し、室温にて攪拌した。反応液にメタノールを加えた後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に塩化メチレンを加え、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 15 後、溶媒を減圧留去して得えられた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、0.5% メタノール-塩化メチレン溶出画分より下記式 (26) にその構造を示し、下記の性質を示す油状の目的化合物 (0.51 g、91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.5-3.2 (4H, m), 3.3-4.0 (4H, m), 3.9 (3H, s), 5.85 (1H, q, $J=7$ Hz), 6.6-7.75 (15H, m)



(26)

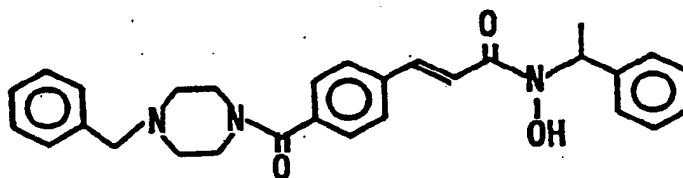
(実施例 21)

N-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-((4-ベンジルピペラジニル)カルボニル)シンナムアミドの合成

1-((2-メトキシフェニル)ピペラジン)に代えて1-ベンジルピペラジンを
 5 用いる以外は実施例 20 の方法に準じて下記式 (27) にその構造を示し、下記
 の性質を示す油状の目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.
 18-2.6 (4H, m), 3.6-3.75 (6H, m), 5.9 (1H, q, $J=7$
 Hz), 6.6-7.71 (16H, m)

10



(27)

(参考例)

15 (a) p-トルイル酸メチルエステル (15 g, 0.1 mmol) の四塩化炭素
 (500 ml) 溶液に N-ブromoコハク酸イミド (19.6 g, 0.11 mol) およ
 び過酸化ベンゾイル (2.66 g, 0.011 mol) を加え 80°C で 1 時間攪拌し
 た。反応液をろ過し減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム
 水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 20 後、溶媒を減圧留去して 4-ブromoメチル安息香酸メチルエステルを得た。

前記のエステルに亜リン酸トリエチル (20.6 ml, 0.12 mol) を加え 13
 0°C で 3 時間半攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和塩化ナトリ
 ウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得ら
 れた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出画分より 4

25 - (ジエトキシホスホリルメチル) 安息香酸メチルエステル (22.7 g, 79.

3%)を得た。

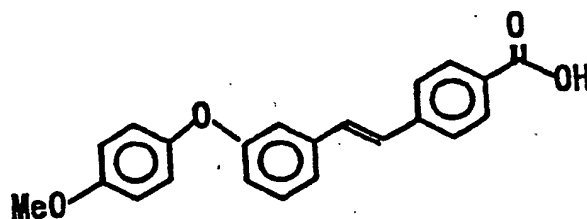
(b) 60%水素化ナトリウム(0.43 g, 10.8 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に攪拌下、氷冷下において4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチルエステル(3.09 g, 10.8 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液を加えた。3-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド(1.89 ml, 9 mmol)を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-(4-メトキシフェノキシ)ースチリル)安息香酸メチルエステル(2.05 g, 65.7%)を得た。

(c) 前記のエステル(2.05 g, 5.69 mmol)のメタノール(28 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(12.27 ml, 24.5 mmol)と水(5 ml)を加え、60℃で攪拌した。この混合溶液を減圧下濃縮し、水を加え6N-HClにより結晶を析出させ、ろ過後乾燥させ下記式(28)にその構造を示し、下記の性質を示す4-(3-(4-メトキシフェノキシ)ースチリル)安息香酸(1.94 g, 98.4%)を得た。

Mp: > 300℃

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.77 (3H, s), 6.62-8.06 (14H, m)

20



(28)

(試験例) 培養平滑筋細胞の増殖抑制作用

6週齢Wistar系雄性ラット(日本チャールズリバー社製)の胸部大動脈から中膜平滑筋層を取り出し、1 mm²の切片にした後、25 cm³の培養フラスコ(コ

-25-

ーニング社製)にはりつけ、10%血清を含むDulbecco modified eagle medium (以下DMEMと略す:日水社製)中で、2~3週間37℃ 95%O₂+5%CO₂の条件下にてインキュベーターで培養した。切片から伸長し、分裂した細胞を初代培養平滑筋細胞として採取した。初代培養平滑筋細胞は、直径9cmのシャーレ(コーニング社製)にて10%血清(ギブコ社製)を含むDMEM中で培養し、コンフルエントに達する3~4日目に3倍量に継代した。この操作を4~8回繰り返す間の、すなわち、継代数5~9代の間の細胞を用いて試験を行った。

上記培養平滑筋細胞は24穴プレート(ファルコン社製)に 8×10^3 個の平滑筋細胞/穴/700 μ lDMEMの割合で播種した。オーバーナイト後、無血清にし、2日間インキュベーターで培養した。この条件下では、培養平滑筋細胞は細胞周期がG₀期(休止期)になり、分裂しなくなる。

試験の供したヒドロキサム酸誘導体はDMSOに溶解後、10%血清+DEMEによりまず100倍に希釈し、さらに10%血清+DMEMで20倍に希釈した。つまり2000倍希釈試験溶液を上記条件下の細胞に添加し、4日間培養した後、コールターカウンター(日科機社製)にて細胞数をカウントした。結果を表1に示す。

表1に示す如く本発明化合物は培養平滑筋細胞の増殖作用を顕著に抑制した。なお、表中50%抑制濃度とは本発明化合物導入しない場合における培養平滑筋細胞増殖能を100%とした場合、該ヒドロキサム酸誘導体の導入により前記培養平滑筋細胞の増殖能を50%まで抑制するために要した本発明化合物の溶液濃度を意味する。

一方、細胞周期がG₀期の培養平滑筋細胞をヒドロキサム酸誘導体を含む0.5%血清+DEME溶液中で3日間培養した場合は、細胞数を増加あるいは減少させることはなかった。すなわち、本発明化合物は増殖期の平滑筋細胞の増殖のみ

を特異的に抑制し、細胞傷害作用は有しないことがわかった。

表1 培養平滑筋細胞増殖抑制作用に
対する本発明化合物の抑制効果

実施例	構造式	50%抑制濃度 (mol)
1	7	2.0×10^{-7}
2	8	6.4×10^{-7}
3	9	5.5×10^{-7}
4	10	2.0×10^{-6}
5	11	5.0×10^{-7}
6	12	9.0×10^{-7}
7	13	7.1×10^{-7}
8	14	5.6×10^{-7}
9	15	7.0×10^{-7}
10	16	2.0×10^{-7}
14	20	2.0×10^{-7}
15	21	1.9×10^{-7}
16	22	1.3×10^{-6}
17	23	5.8×10^{-7}
18	24	2.1×10^{-6}
19	25	4.5×10^{-6}
20	26	1.8×10^{-6}
21	27	1.8×10^{-6}

(急性毒性)

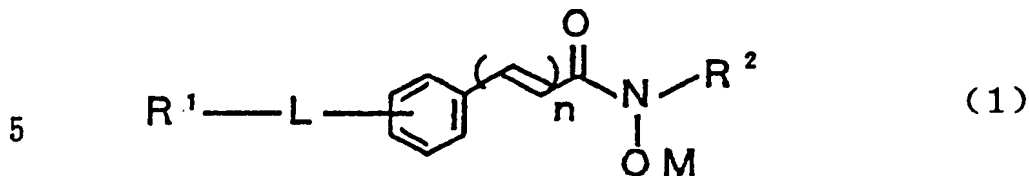
I C R系雄性マウス(5週齢)を用いて経口および静脈内投与により急性毒性試験を行った結果、本発明の化合物のLD₅₀値はいずれも1000mg/kg以上であり、有効性に比べて高い安全性が確認された。

5 「産業上の利用可能性」

本発明に係る新規なヒドロキサム酸誘導体およびこれを含有する血管壁肥厚防止薬はP T C A術後の再狭窄防止薬ひいては動脈硬化の治療薬として有効に使用することができる。

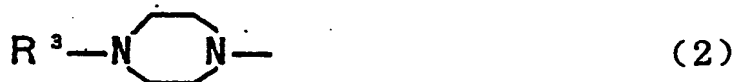
請求の範囲

(1) 下記一般式(1)で示されるヒドロキサム酸誘導体。



(式1中、 R^1 は、フェニル基またはアリールオキシフェニル基、または、下記一般式(2)を示し、 L は、炭素数が1～8のアルキレン、炭素数が2～8のアルケニレン、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ (m は、0または1～4の整数)、 $-\text{CO}-$ を示し、 n は0または1の整数を示し、 R^2 は、水素、炭素数が1～4のアルキル基、アルキル部分の炭素数が1～4のアリールアルキル基を示し、 M は、水素、アルコイル基、アルコキシカルボニル基、医薬上許容されるカチオンを示す。)

10



(式2中、 R^3 は、アリール、アルキル部分の炭素数が1～4のアリールアルキル基を示す。)

(2) 請求の範囲(1)記載のヒドロキサム酸誘導体を含有してなる医薬製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01870

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C259/10, 259/06, C07D213/42, 295/155, 307/52,
A61K31/185, 31/34, 31/44, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C259/00, C07D213/00, 295/00, 307/00,
A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Med. Chem., Vol.32, No.8 (1989), Fu Chin Huang, et al (Differential effects of a series of hydroxamic acid derivatives on 5-lipoxygenase and cyclooxygenase from neutrophils and 12-lipoxygenase from platelets and their in vivo effects on inflammation and anaphylaxis) pp. 1836-1842	1
X	Mol. Biochem. Parasitol., Vol. 19, No. 3 (1986) Robert W. Grady, et al (p-Alkyloxybenzhydroxamic acids, effective inhibitors of the trypanosome glycerol-3 -phosphate oxidase) pp.231-240	1,2
X	Tetrahedron Lett., Vol.32, No. 10 (1991) Karen E. Rodrigues, et al (A novel route to cyclopropyl ketones, aldehydes, and carboxylic acids) pp. 1275-1278	1,2
X	JP, A, 61-257951 (The Wellcome Foundation Ltd.) November 15, 1986 (15. 11. 86),	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 20, 1995 (20. 01. 95)

Date of mailing of the international search report
February 28, 1995 (28. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01870

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	pages 5 to 6, 9 to 13 &EP, A, 196184 &US, A, 4738986	
x	JP, A, 61-289064 (USV Pharmaceutical Corp.), December 19, 1986 (19. 12. 86), pages 8 to 9, 13 to 15 &EP, A, 196674 &US, A, 4792560	1,2
X	JP, A, 60-260542 (E.R.Squibb & Sons, Inc.), December 23, 1985 (23. 12. 85), pages 5 to 7 &EP, A, 161939 &US, A, 4607053	1,2
X	JP, A, 57-145838 (Hodogaya Chemical Co., Ltd.), September 9, 1982 (09. 09. 82), Pages 1 to 3 (Family: none)	1
X	US, A, 4711900 (E. R. Squibb & Sons, Inc.), December 8, 1987 (08. 12. 87), Columns 1 to 2, 19 to 24 &US, A, 4782085	1,2
X	WO, A, 90/01929 (The Wellcome Foundation Limited), March 8, 1990 (08. 03. 90), pages 1 to 3, 10 to 14 (Family: none)	1,2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07C259/10, 259/06, C07D213/42, 295/155, 307/52, A61K31/185, 31/34, 31/44, 31/495		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07C259/00, C07D213/00, 295/00, 307/00, A61K31/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J. Med. Chem., 第32巻, 第8号 (1989), Fu Chin Huang, et al 「Differential effects of a series of hydroxamic acid derivatives on 5-lipoxygenase and cyclooxygenase from neutrophils and 12-lipoxygenase from platelets and their in vivo effects on inflammation and anaphylaxis」 pp 1836-1842	1
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
20. 01. 95	28.02.95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前 田 憲 彦	4 H 8 3 1 8
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Mol. Biochem. Parasitol., 第19巻, 第3号 (1986) Robert W. Grady, et al 「p- Alkyloxybenzhydroxamic acids, effective inhibitors of the trypanosome glycerol-3- phosphate oxidase」 pp.231-240	1, 2
X	Tetrahedron Lett., 第32巻, 第10号(1991) Karen E. Rodrigues, et al 「A novel route to cyclopropyl ketones, aldehydes, and carboxylic acids」 pp.1275-1278	1, 2
X	JP, A, 61-257951 (ザ ウエルカム ファウンデーション リミテッド), 15. 11月. 1986 (15. 11. 86), 第5-6頁, 9-13頁 & EP, A, 196184 & US, A, 4738986	1, 2
X	JP, A, 61-289064 (ユーエスヴィー ファーマシューテ イカル コーポレーション), 19. 12月. 1986 (19. 12. 86), 第8-9頁, 13-15頁 & EP, A, 196674 & US, A, 4792560	1, 2
X	JP, A, 60-260542 (イー・アール・スクイブ・アンド・ サンズ・インコーポレイテッド), 23. 12月. 1985 (23. 12. 85), 第5-7頁 & EP, A, 161939 & US, A, 4607053	1, 2
X	JP, A, 57-145838 (保土谷化学工業株式会社), 9. 9月. 1982 (09. 09. 82), 第1-3頁 (ファミリーなし)	1
X	US, A, 4711900 (E. R. Squibb & Sons, Inc.), 8. 12月. 1987 (08. 12. 87), 第1-2欄, 19-24欄 & US, A, 4782085	1, 2
X	WO, A, 90/01929 (The Wellcome Foundation Limited), 8. 3月. 1990 (08. 03. 90), 第1-3頁, 10-14頁 (ファミリーなし)	1, 2

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1992年7月)